

BEST AVAILABLE COPY



REC'D · 20 FEB 2003

WIPO PCT

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 03 086.3
Anmeldetag: 28. Januar 2002
Anmelder/Inhaber: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
Leverkusen/DE
Bezeichnung: 5-Ring Heterozyklen
IPC: C 07 D 309/36

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 05. Dezember 2002
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag



Dzierzon

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

5-Ring Heterozyklen

Die Erfindung betrifft 5-Ring Heterozyklen und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegalieviren.

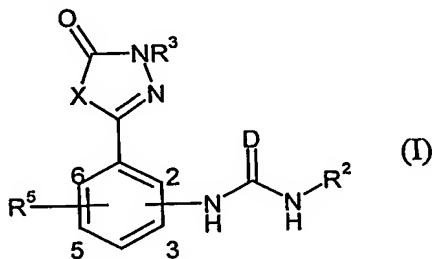
EP-A-8391 beschreibt Benzimidazol substituierte Pyridazinone für kardiovaskuläre Erkrankungen und mit antiviraler Wirkung.

Auf dem Markt sind zwar strukturell andersartige antiviral wirkende Mittel vorhanden, es kann aber regelmässig zu einer Resistenzentwicklung kommen. Neue Mittel für eine bessere und wirksame Therapie sind daher wünschenswert.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antiviraler Wirkung zur Behandlung von viralen Erkrankungen bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen 5-Ring Heterozyklen antiviral hochwirksam sind.

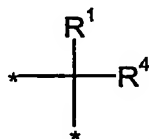
Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



in welcher

der Rest $-\text{NHC(D)NHR}^2$ über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist,

X für $-\text{N(R}^6\text{)}-$ oder eine Gruppe



5

steht,

D für Sauerstoff oder Schwefel steht,

10

R^1 für $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-Aryl}$ oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, Amino, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylamino}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylcarbonylamino}$, Hydroxycarbonyl, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy carbonyl}$ und $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylaminocarbonyl}$,

15

und

20

wobei Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, Amino, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylamino}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylcarbonylamino}$, Hydroxycarbonyl, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy carbonyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylaminocarbonyl}$ und $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$,

oder

25

R^1 und R^4 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl-Ring}$, wobei der Cycloalkyl-Ring gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, Amino, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylamino}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylcarbonylamino}$, Hydroxycarbonyl, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy carbonyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylaminocarbonyl}$ und $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$.

C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

- 5 R² für C₃-C₈-Cycloalkyl oder C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und C₁-C₆-Alkyl,
- 10 R³ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl und C₁-C₆-Alkoxycarbonyl,
- 15 R⁴ für C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₆-C₁₀-Aryl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,
- 20 oder
- 25 R⁴ für C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und C₁-C₆-Alkyl,
- 30 R⁵ für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino oder C₁-C₆-Alkyl steht,

R⁶ für C₆-C₁₀-Aryl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₆-C₁₀-Aryl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl und C₁-C₆-Alkoxycarbonyl,

und

wobei Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₆-C₁₀-Aryl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl und C₁-C₆-Alkoxycarbonyl.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze, Solvate oder Solvate der Salze vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch Tautomere der Verbindungen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure,

Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoessäure.

5 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie
10 beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclo-hexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

15 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

20 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkylaminocarbonyl und Alkoxycarbonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel
25 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-tert.-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

Alkylaminocarbonyl steht für einen Alkylaminocarbonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, tert.-Butylaminocarbonyl, n-Pentylaminocarbonyl, n-Hexylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-t-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylaminocarbonyl und *N*-n-Hexyl-*N*-methylaminocarbonyl.

Alkoxy-carbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl.

Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Adamantyl.

Aryl steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

Heterocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen, vorzugsweise mono- oder bicyclischen, nicht-aromatischen heterocyclischen Rest mit in der Regel 4 bis 10, vorzugsweise 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen

- und/oder Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind 5- bis 8-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S, wie beispielhaft und vorzugsweise Tetrahydrofuran-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl.

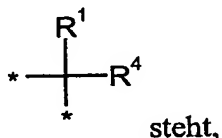
Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod, bevorzugt Fluor und Chlor.

- 10 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

- 15 der Rest -NHC(D)NHR^2 über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist,

X für $\text{-N(R}^6\text{)-}$ oder eine Gruppe



- 20 D für Sauerstoff steht,

- R¹ für C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl und C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

oder

- 5 R^1 und R^4 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C_5 - C_6 -Cycloalkyl-Ring, wobei der Cycloalkyl-Ring gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl und C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl,
- 10 R^2 für C_6 - C_{10} -Aryl steht, wobei Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen oder C_1 - C_6 -Alkyl,
- 15 R^3 für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_1 - C_6 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl und C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl,
- 20 R^4 für C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Phenyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl und C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl,
- 25 R^5 für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino oder C_1 - C_6 -Alkyl steht,
- 30 R^6 für C_3 - C_8 -Cycloalkyl oder C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C_6 - C_{10} -Aryl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino, Hydroxycarbonyl und C_1 - C_6 -Alkoxy-carbonyl,

und

wobei Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkoxy.

5

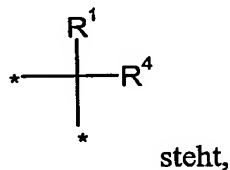
Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I),

in welcher

10

der Rest -NHC(D)NHR^2 über die Position 3 an den Aromaten gebunden ist,

X für $\text{-N(R}^6\text{)-}$ oder eine Gruppe



15

D für Sauerstoff steht,

R¹ für C₁-C₆-Alkyl steht,

20

oder

R¹ und R⁴ bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C₅-C₆-Cycloalkyl-Ring,

25

R² für C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor oder C₁-C₆-Alkyl,

R^3 für Wasserstoff steht,

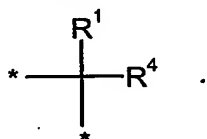
R^4 für C_1 - C_6 -Alkyl steht,

5 R^5 für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^6 für C_5 - C_7 -Cycloalkyl oder C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten Phenyl.

10 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist in den Verbindungen der Formel (I) der Rest $-NHC(D)NHR^2$ über die Position 3 an den Aromaten gebunden.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform steht in den Verbindungen der Formel (I) X für eine Gruppe



15

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform steht in den Verbindungen der Formel (I) X für $-N(R^6)-$.

20

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weisen die Verbindungen der Formel (I) für D Sauerstoff auf.

25

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform steht R^1 für Methyl, oder R^1 und R^4 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclohexyl-Ring. Bevorzugt für R^1 ist Methyl.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weisen die Verbindungen der Formel (I) für R^2 Phenyl auf, wobei Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor oder Methyl.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform steht R^3 für Wasserstoff.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform steht R^4 für Methyl.

5

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform steht R^5 für Wasserstoff.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform steht R^6 für Isopropyl, Cyclohexyl oder 1-Phenylethyl.

10

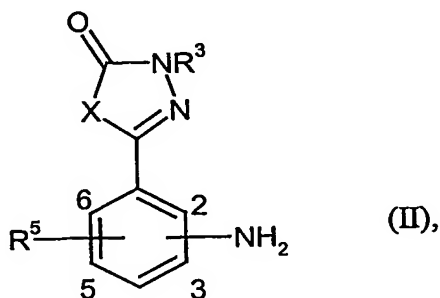
Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restdefinitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restdefinitionen anderer Kombination ersetzt.

15

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

20

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel (II)



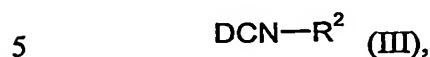
in welcher

25

NH_2 über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und

X, R³ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel (III)



in welcher R² und D die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt werden.

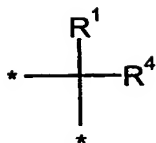
10 Die Umsetzung erfolgt in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

15 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder
20 Pyridin, bevorzugt sind Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid.

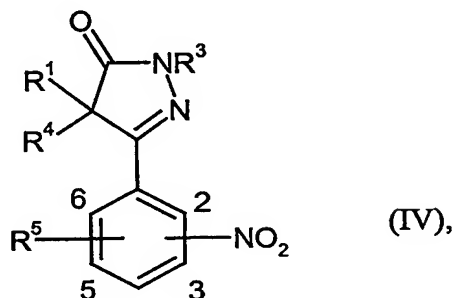
25 Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Kalium-tert.-butylat, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt sind Diisopropylethylamin und Triethylamin.

Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

30 Die Verbindungen der Formel (IIa), welche Verbindungen der Formel (II) darstellen, worin X für



steht, können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel (IV)



5

in welcher

NO₂ über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und

10

R¹, R³, R⁴ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben,

reduziert werden, z.B. mit Zinn(II)-chlorid oder Wasserstoff mit Palladium auf Kohle.

15

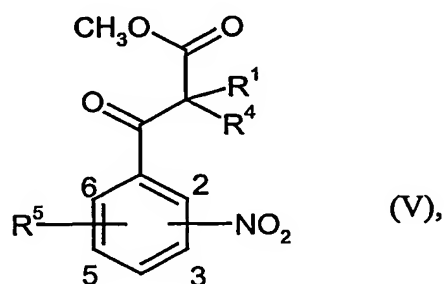
Die Umsetzung erfolgt in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck bis 3 bar.

20

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Di-

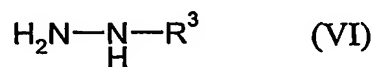
methyiformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Ethanol, iso-Propanol oder im Falle von Zinndichlorid in Dimethylformamid.

Die Verbindungen der Formel (IV) können hergestellt werden, indem Verbindungen
5 der Formel (V)



in welcher
10 NO₂ über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und
R¹, R⁴ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben,

15 mit Hydrazin oder einer Verbindung der allgemeinen Formel (VI),



in welcher
20 R³ die oben angegebene Bedeutung aufweist, umgesetzt werden.

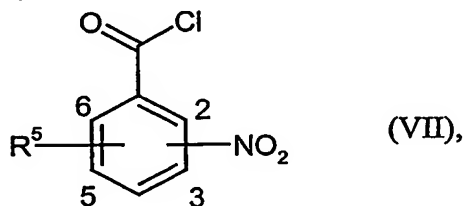
Die Umsetzung erfolgt in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

25 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Di-

ethylen glykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Ethanol oder iso-Propanol.

Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

10 Die Verbindungen der Formel (V) können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel (VII)



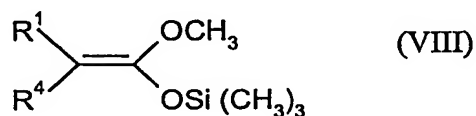
15 in welcher

NO₂ über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und

R⁵ die oben angegebene Bedeutung hat,

20

mit Verbindungen der Formel (VIII)



25 worin R¹ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart von Bortrifluoretherat umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

5

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt ist Diethylether.

10

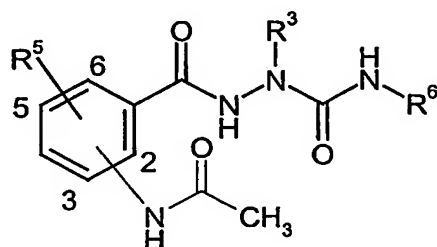
Die Verbindungen der Formel (VII) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

15

Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt oder können analog C. Ainsworth, F. Chen, Y.-N. Kuo, *J. Organomet. Chem.* 1972, 46, 59-71 hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (IIb), welche für Verbindungen der Formel (II) stehen, worin X für NR^6 steht, können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel (IX)

20



(IX),

in welcher

25

NHC(O)CH_3 über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und

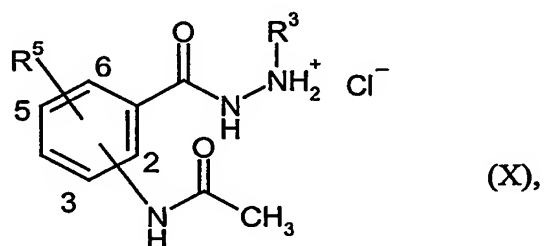
R^3 , R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben,

in Wasser in Gegenwart einer Base, bevorzugt bei 60°C bis zum Rückfluss des
5 Wassers bei Normaldruck umgesetzt werden.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium-, Lithium- oder Kalium-
hydroxid, Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, be-
vorzugt ist Natriumhydroxid.

10

Die Verbindungen der Formel (IX) können hergestellt werden, indem Verbindungen
der Formel (X)



15

in welcher

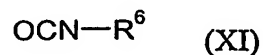
NHC(O)CH_3 über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist,
und

20

R^3 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel (XI)

25



in welcher R^6 die oben angegebene Bedeutung hat,

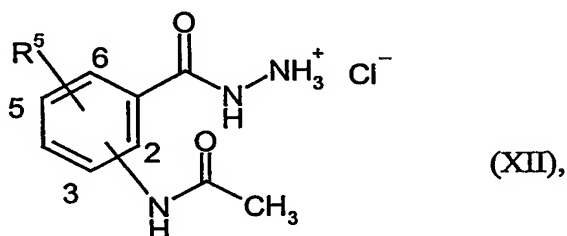
nach dem für die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) beschriebenen Verfahren umgesetzt.

5

Die Verbindungen der Formel (XI) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

10

Die Verbindungen der Formel (X) können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel (XII)



in welcher

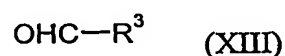
15

$NHC(O)CH_3$ über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und

R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

20

mit Verbindungen der Formel (XIII)



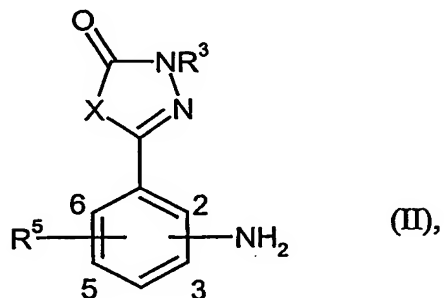
25

in einer reduktiven Aminierung nach dem Fachmann für reduktive Aminierungen bekannten Verfahren umgesetzt werden.

Die Verbindungen der Formeln (XII) und (XIII) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

Verbindungen der Formel (II)

5



in welcher

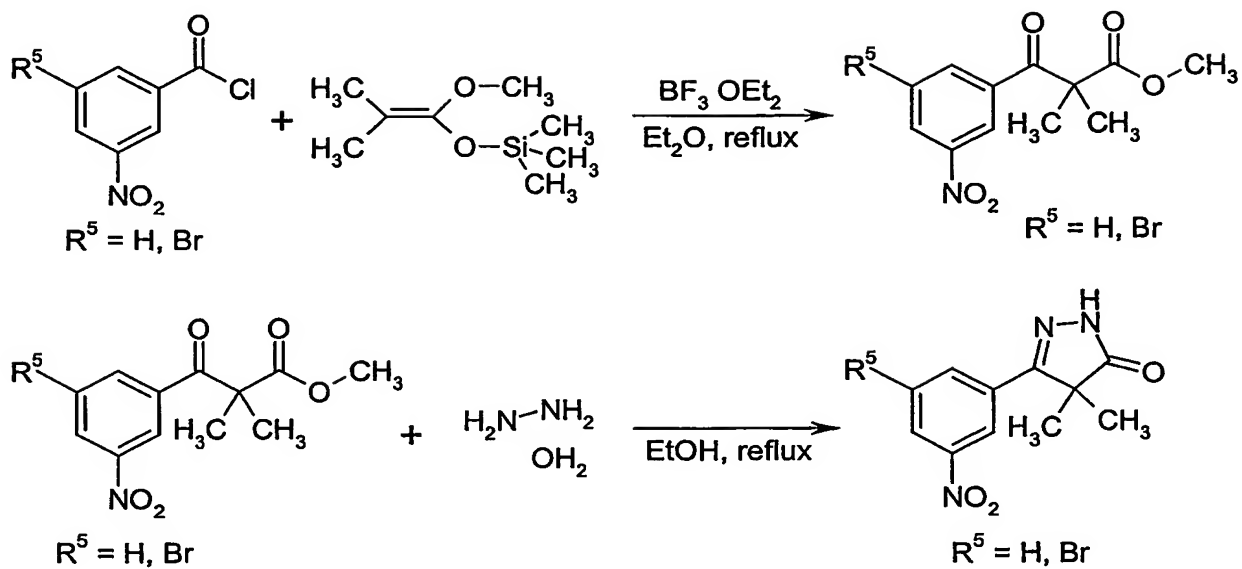
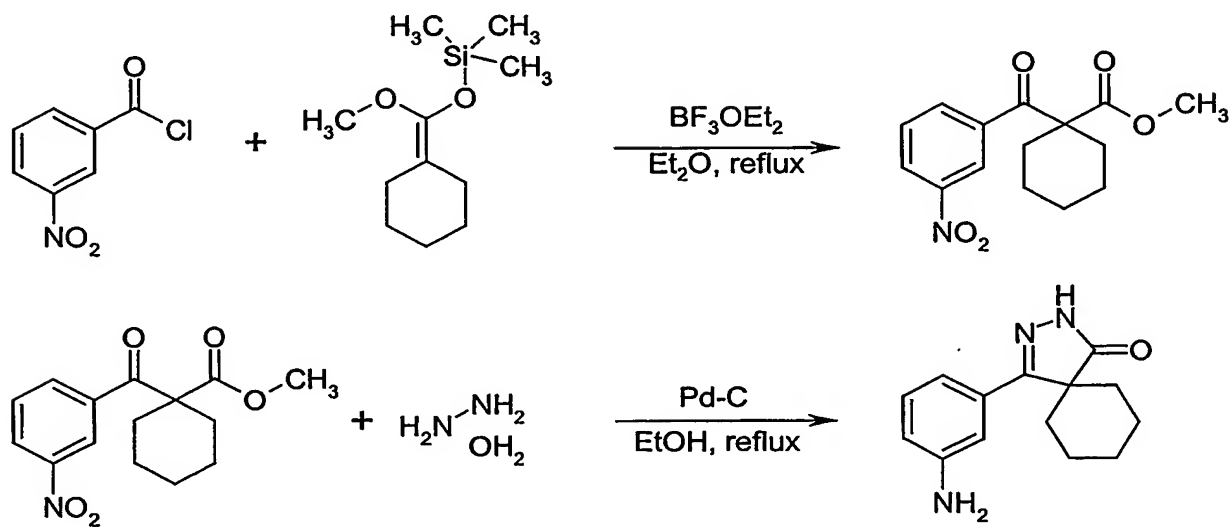
NH₂ über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und

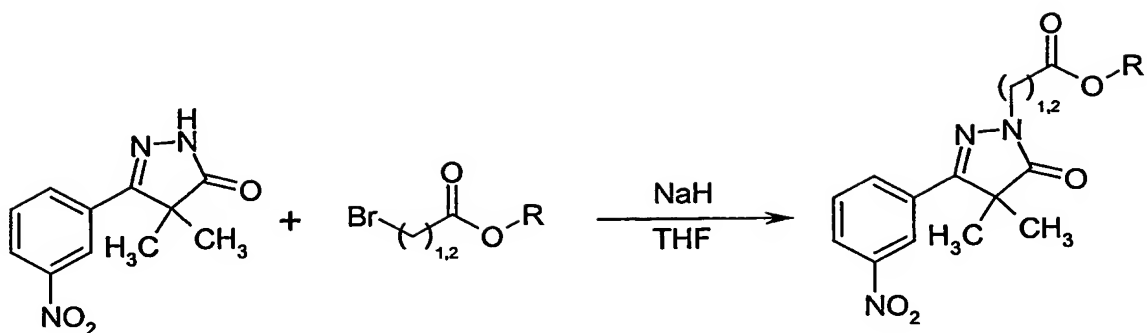
10

X, R³ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben, stellen somit wertvolle Zwischenprodukte dar und sind daher ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

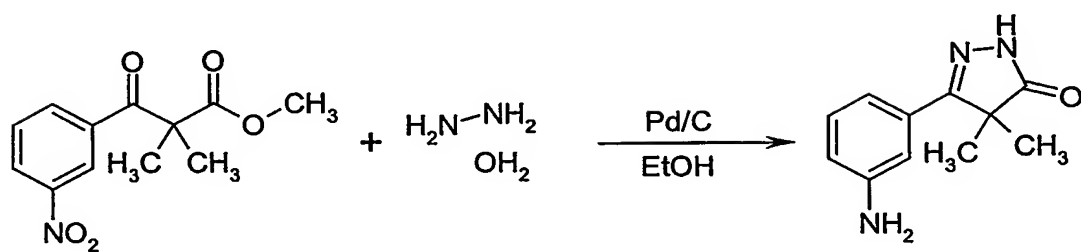
15

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch die folgenden Syntheschemata 1-8 verdeutlicht werden.

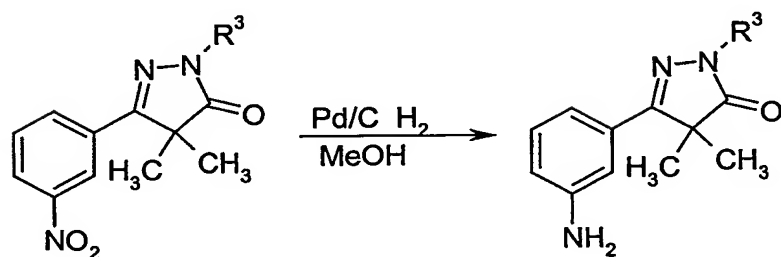
Syntheseschemata:5 Schema 1Schema 2



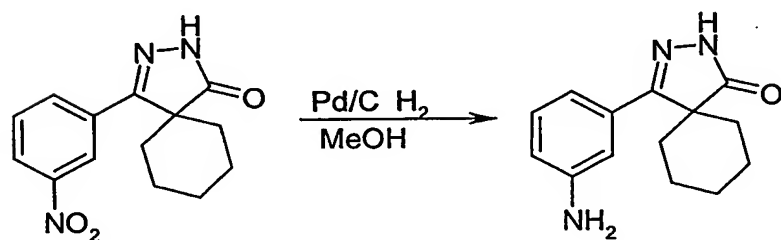
Schema 3: Alkylierungen der Pyrazolone



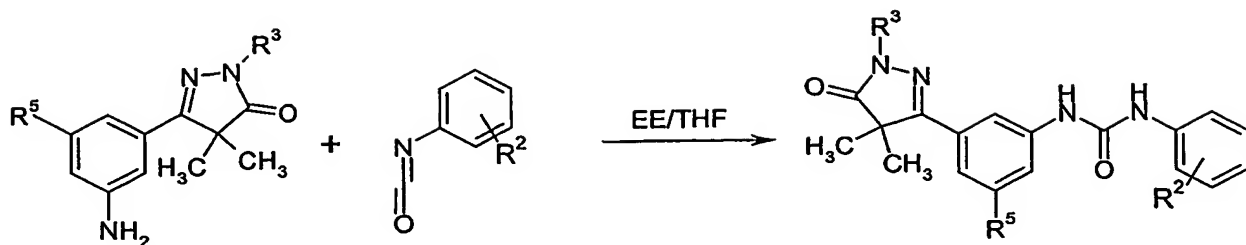
5



R¹ = H, CH₂COOEt

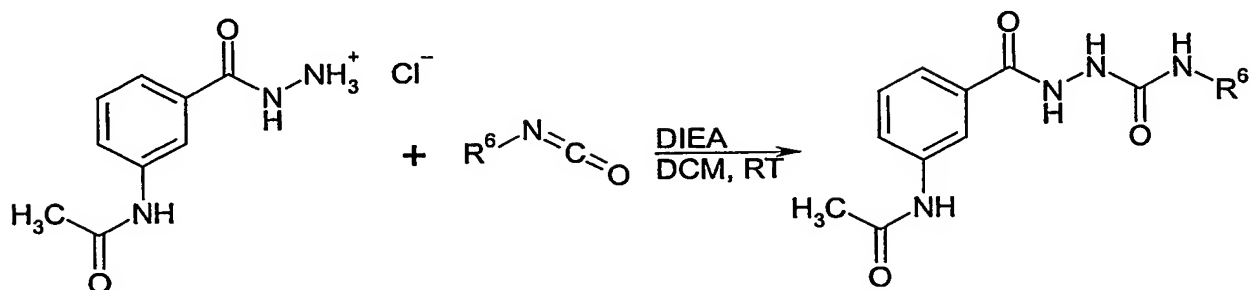


Schema 4: Reaktionen zum Anilin

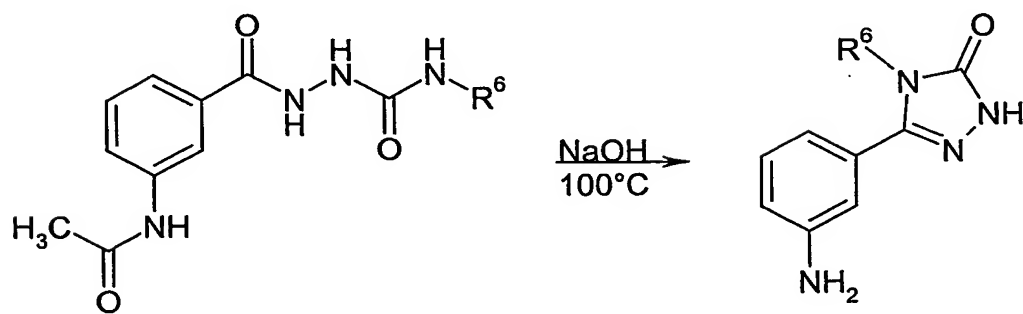


Schema 5: Harnstoffsynthesen

5

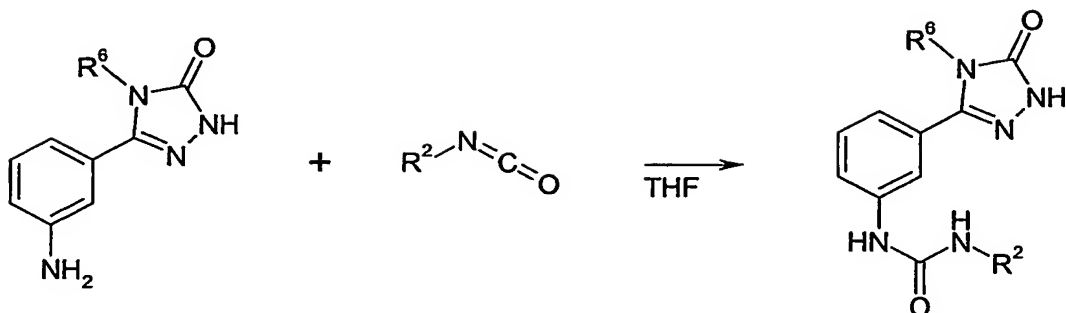


Schema 6: Synthese der Hydrazinecarboxamide



10

Schema 7: Synthese der 3-Aminotriazolone



Schema 8: Harnstoffsynthesen

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares überraschendes Wirkspektrum. Sie zeigen eine antivirale Wirkung gegenüber Vertretern der Gruppe der Herpes viridae, besonders gegenüber dem humanen Cytomegalievirus (HCMV). Sie sind somit zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, die durch Herpes viridae, insbesondere von Erkrankungen, die durch humane Cytomegalieviren hervorgerufen werden, geeignet.

10

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Prophylaxe oder Behandlung von Krankheiten, insbesondere viraler Erkrankungen, geeignet sind, verwendet werden.

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen aufgrund ihrer Eigenschaften wertvolle Wirkstoffe zur Behandlung und Prophylaxe von humanen Cytomegalievirus-Infektionen und dadurch hervorgerufenen Erkrankungen dar. Als Indikationsgebiete können beispielsweise genannt werden:

20

- 1) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei AIDS-Patienten (Retinitis, Pneumonitis, gastrointestinale Infektionen).
- 2) Behandlung und Prophylaxe von Cytomegalievirus-Infektionen bei Knochenmark- und Organtransplantationspatienten, die an einer HCMV-Pneumonitis,

25

-Enzephalitis, sowie an gastrointestinalen und systemischen HCMV-Infektionen oft lebensbedrohlich erkranken.

- 5
- 3) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei Neugeborenen und Kleinkindern.
- 4) Behandlung einer akuten HCMV-Infektion bei Schwangeren.
- 10 5) Behandlung der HCMV-Infektion bei immunsupprimierten Patienten bei Krebs und Krebs-Therapie.

Die neuen Wirkstoffe können alleine und bei Bedarf auch in Kombination mit anderen antiviralen Wirkstoffen wie beispielsweise Gancyclovir oder Acyclovir eingesetzt werden.

15

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

20

Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat.

25

Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

30

Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nicht überzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzüge versehene

Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen und Aerosole.

5 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

10

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen / -lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate.

15

Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

20

25

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 25 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

30

5 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

10

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

15

A. Beispiele**Abkürzungen:**

DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
h	Stunde
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran

5

Allgemeine Methoden LC-MS und HPLC:**HPLC-Parameter:**

- 10 **Methode 1:** Säule: Kromasil C18, L-R Temperatur: 30°C, Fluß = 0.75 mlmin⁻¹,
 Eluent: A = 0.01 M HClO₄, B = CH₃CN, Gradient: → 0.5 min 98 %A → 4.5 min
 10 %A → 6.5 min 10 %A

Methode 3: Säule: Kromasil C18 60*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluß = 0.75 mlmin⁻¹,
Eluent: A = 0.005 M HClO₄, B = CH₃CN, Gradient: → 0.5 min 98 %A → 4.5 min
10 %A → 6.5 min 10 %A

5

Methode 10: LCMS = Säule: Symmetry C18 2.1x150 mm, Säulenofen: 70°C, Fluss
= 0.9 mlmin⁻¹, Eluent: A = CH₃CN, B = 0.23 g 30%ige HCl/ 1 Wasser, Gradient:
0.0 min 2 %A → 2.5 min 95 % A → 5.0 min 95 % A

Ausgangsverbindungen

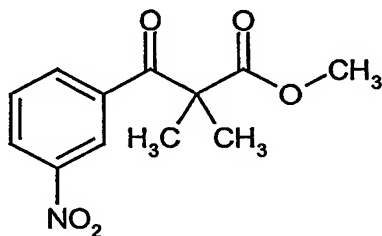
Allgemeine Arbeitsvorschrift 1:

5 Synthese von β -Ketoestern (analog Vorschrift von M. H. Stefaniak, F. Tinardon, J. D. Wallis, Synlett 1997, 677-678).

10 Unter einer Argonatmosphäre werden in einem ausgeheizten 500 ml Dreihalskolben 1 Äquivalent des entsprechend substituierten 3-Nitrobenzoesäurechlorids in absolutem Diethylether (0,25 M Lösung) gelöst und mit 1 Äquivalent 1-Methoxy-2-methyl-1-trimethylsiloxyprien (C. Ainsworth, F. Chen, Y.-N. Kuo, J. Organomet. Chem. 1972, 46, 59-71) versetzt. Nach Zugabe von einem Äquivalent (gegebenenfalls 3 Äquivalenten) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex wird 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Erkalten der Reaktionsmischung wird jeweils einmal
15 mit 1N Natronlauge, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels erfolgt säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (Kieselgel: Cyclohexan-Essigsäureethylester 9:1).

Beispiel 1A

20 2,2-Dimethyl-3-(3-nitrophenyl)-3-oxopropansäuremethylester



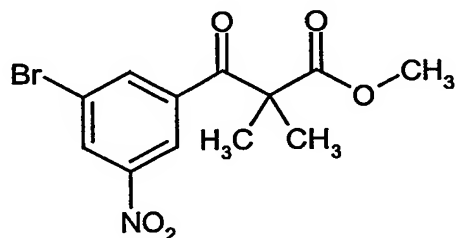
25 Ausgehend von 10 g (53,9 mmol) 3-Nitrobenzoesäurechlorid werden mit 9,40 g (53,9 mmol) 1-Methoxy-2-methyl-1-trimethylsiloxyprien und 7,65 g (53,9 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex 4,93 g (25 % d. Th) Produkt erhalten.
HPLC (Methode 3): $R_t = 4,49$ min

MS (DCI): $m/z = 269 (M+NH_4)^+$

Beispiel 2A

3-(3-Brom-5-nitrophenyl)-2,2-dimethyl-3-oxopropansäuremethylester

5



10 Ausgehend von 5 g (18,9 mmol) 3-Brom-5-nitrobenzoesäurechlorid werden mit 3,30 g (18,9 mmol) 1-Methoxy-2-methyl-1-trimethylsiloxypropen und 2,68 g (18,9 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex 3,62 g (58 % d. Th.) Produkt erhalten.

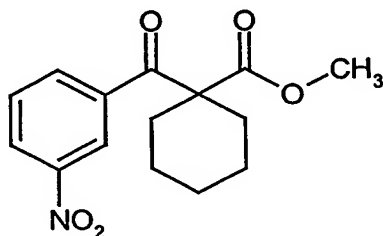
HPLC (Methode 3): $R_t = 4,86 \text{ min}$

MS (DCI): $m/z = 347 (M+NH_4)^+$

15

Beispiel 3A

1-(3-Nitrobenzoyl)cyclohexancarbonsäuremethylester



20

Ausgehend von 1,84 g (9,92 mmol) 3-Brom-5-nitrobenzoesäurechlorid werden mit 2,13 g (9,92 mmol) [Cyclohexyliden(methoxy)methoxy]trimethylsilan (C. Ainsworth, F. Chen, Y.-N. Kuo, J. Organomet. Chem. 1972, 46, 59-71) und 4,22 g

(29,8 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex 0,81 g (28 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 3): $R_t = 4,90$ min

MS (DCI): $m/z = 309$ ($M+NH_4$)⁺

5

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2:

Pyrazolonsynthesen

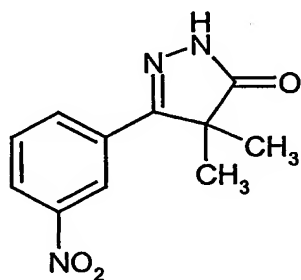
10

1 Äquivalent des β -Ketoesters wird zusammen mit 5 Äquivalenten Hydrazinhydrat in Ethanol (0,23 M Lösung) für 4 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Dabei fällt das Reaktionsprodukt entweder aus der Reaktionsmischung aus oder wird nach Entfernung eines Teils des Lösungsmittels mit Wasser und Cyclohexan ausgefällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und dann im Vakuum getrocknet.

15

Beispiel 4A

4,4-Dimethyl-5-(3-nitrophenyl)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on



20

Ausgehend von 8,53 g (34 mmol) 2,2-Dimethyl-3-(3-nitrophenyl)-3-oxopropansäuremethylester werden mit 8,50 g (170 mmol) Hydrazinhydrat 6,63 g (83 % d. Th.) Produkt erhalten.

Fp.: 164,6°C

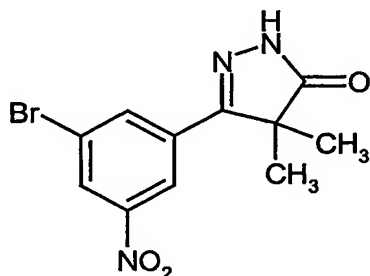
25

HPLC (Methode 3): $R_t = 3,99$ min

MS (DCI): $m/z = 251$ ($M+NH_4$)⁺

Beispiel 5A

5-(3-Brom-5-nitrophenyl)-4,4-dimethyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on



Ausgehend von 3,80 g (11,5 mmol) 3-(3-Brom-5-nitrophenyl)-2,2-dimethyl-3-oxo-propansäuremethylester werden mit 2,88 g (57,6 mmol) Hydrazinhydrat 3,12 g (87 % d. Th.) Produkt erhalten.

Fp.: 214,9°C

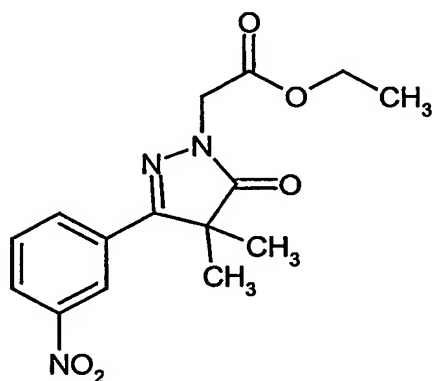
HPLC (Methode 3): $R_t = 4,26$ minMS (ESIpos): $m/z = 312$ (M+H)⁺**Allgemeine Arbeitsvorschrift 3:**

Alkylierung des Pyrazolonstickstoffs

1 Äquivalent des entsprechenden Pyrazolons wird in einem ausgeheizten Kolben unter einer Argonatmosphäre in absolutem THF gelöst (0,1-0,25 M Lösung). Nach Abkühlung auf 0°C werden portionsweise 1,2-1,5 Äquivalente Natriumhydrid zugegeben. Anschließend lässt man 30 min bei Raumtemperatur rühren und gibt dann 1,2-2,5 Äquivalente des Alkylierungsmittels zu. Bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung über Nacht gerührt, danach vorsichtig mit Wasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, dann filtriert und eingengt. Den Rückstand reinigt man säulenchromatographisch.

Beispiel 6A

[4,4-Dimethyl-3-(3-nitrophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl]essigsäureethylester



5

Ausgehend von 1,85 g (7,9 mmol) 4,4-Dimethyl-5-(3-nitrophenyl)-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on werden, nach Deprotonierung mit 0,46 g (11,9 mmol) Natriumhydrid (60 %ige Dispersion in Mineralöl), mit 1,59 g (9,5 mmol) Bromessigsäureethylester 0,82 g (32 % d. Th.) Produkt erhalten.

10

Fp.: 120,2°C

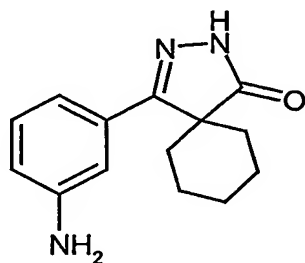
HPLC (Methode 3): $R_t = 4,46$ min

MS (DCI): $m/z = 320$ ($M+NH_4$)⁺

15

Beispiel 7A

4-(3-Aminophenyl)-2,3-diazaspiro[4.5]dec-3-en-1-on



803 mg (2,76 mmol) 1-(3-Nitrobenzoyl)cyclohexancarbonsäuremethylester werden in 15 ml Ethanol gelöst und mit 1,38 g (27,6 mmol) Hydrazinhydrat und 140 mg Palladium auf Kohle (10 %) versetzt. Es wird bei Rückfluss über Nacht gerührt. Das gewünschte Produkt kann durch Zugabe von Cyclohexan gefällt werden. Dabei werden 278 mg (41 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 3): $R_t = 3,31$ min

MS (ESIpos): $m/z = 244$ (M+H)⁺

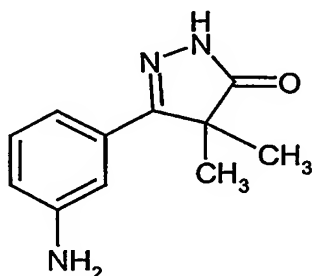
Allgemeine Arbeitsvorschrift 4:

10 Katalytische Hydrierung der Nitrogruppe am Aromaten

20 mmol der zu hydrierenden Substanz werden in 100 ml entgastem Methanol gelöst und dann unter Argon mit 250 mg Palladium auf Aktivkohle versetzt. Unter einer Wasserstoffatmosphäre (Normaldruck) wird so lange hydriert bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigt. Danach wird über Kieselgur abgesaugt, das Filtrat eingengt, der Rückstand im Vakuum getrocknet und ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

Beispiel 8A

20 4,4-Dimethyl-5-(3-aminophenyl)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on



Ausgehend von 4,60 g (19,2 mmol) 4,4-Dimethyl-5-(3-nitrophenyl)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on werden 3.66 g (91 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 3): $R_t = 3,04$ min

MS (ESIpos): $m/z = 204 (M+H)^+$

Alternativsynthese des 4,4-Dimethyl-5-(3-aminophenyl)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on:

5 772 mg (2,49 mmol) 2,2-Dimethyl-3-(3-nitrophenyl)-3-oxopropansäuremethylester, 1,87 g (37,4 mmol) Hydrazinhydrat werden in 80 ml Ethanol gelöst, mit 100 mg Palladium auf Aktivkohle versetzt und 20 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Es wird heiß über Kieselgur abfiltriert und mit Ethanol nachgewaschen. Nach Entfernung eines Großteils des Ethanols wird mit Cyclohexan und wenig Wasser versetzt und in

10 den Kühlschrank gestellt. Nach beendeter Kristallisation wird abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es werden 413 mg (82 % d.Th.) Produkt erhalten.

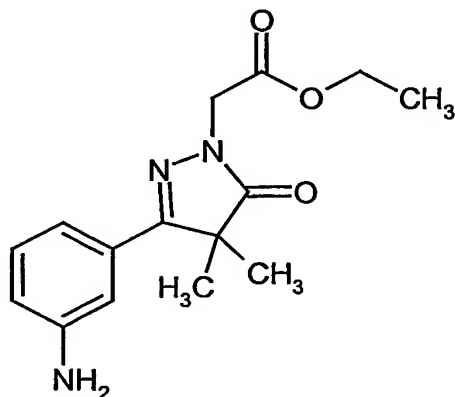
HPLC (Methode 3): $R_t = 3,03$ min

MS (DCI): $m/z = 204 (M+H)^+$

15

Beispiel 9A

[3-(3-Aminophenyl)-4,4-dimethyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]essigsäureethylester



20

Ausgehend von 500 mg (1,57 mmol) [4,4-Dimethyl-3-(3-nitrophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]essigsäureethylester werden 449 mg (85 % d.Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 3): $R_t = 3,37$ min

MS (ESIpos): $m/z = 290$ (M+H)⁺

Allgemeine Arbeitsvorschrift 5:

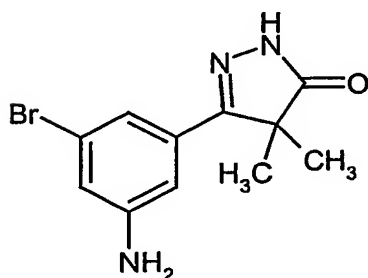
5 **Reduktion der Nitrogruppe in bromhaltigen Aromaten**

10 0.8 mmol des Brom-haltigen Nitroaromaten werden in 10 ml Dioxan gelöst, mit 4 mmol Zinnchlorid-Dihydrat und wenigen Tropfen Salzsäure versetzt und dann für 2 Stunden auf 70°C erwärmt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird mit Essigsäureethylester verdünnt und 3 mal mit 1N Natronlauge gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration eingeeengt. Gegebenenfalls schließt sich eine säulenchromatographische Reinigung an. Bei entsprechender Reinheit kann aber auch das nicht weiter aufgereinigte Rohprodukt weiterverarbeitet werden.

15

Beispiel 10A

4,4-Dimethyl-5-(5-amino-3-bromphenyl)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on



20

Ausgehend von 1 g (3,2 mmol) 5-(3-Brom-5-nitrophenyl)-4,4-dimethyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on werden mit 3,61 g (16 mmol) Zinndichlorid-Dihydrat 758 mg (84 % d. Th.) Produkt erhalten.

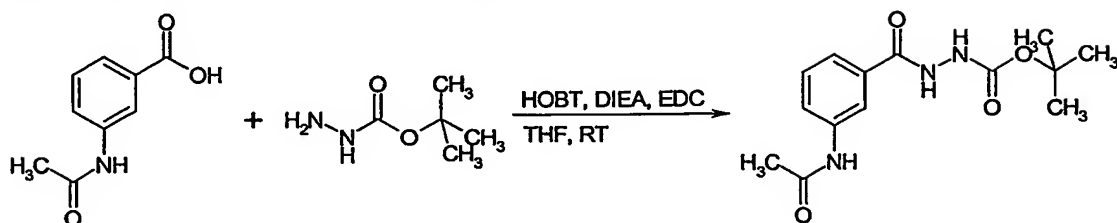
HPLC (Methode 3): $R_t = 3,31$ min

25

MS (ESIpos): $m/z = 282$ (M+H)⁺

Beispiel 11A

tert.-Butyl-2-[3-(acetylamino)benzoyl]hydrazincarboxylat



5 25.00 g (139,53 mmol) 3-Aminoacetylbenzoesäure werden in 300 ml THF (0.47 M Lösung) gelöst. Die Lösung wird mit 20,74 g (153,48 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol Hydrat, 18,03 g (139,53 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 26,75 g (139,53 mmol) *N'*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid x HCl versetzt. Anschließend werden 18,44 g (139,53 mmol) Hydrazinameisensäure-tert.-butylester

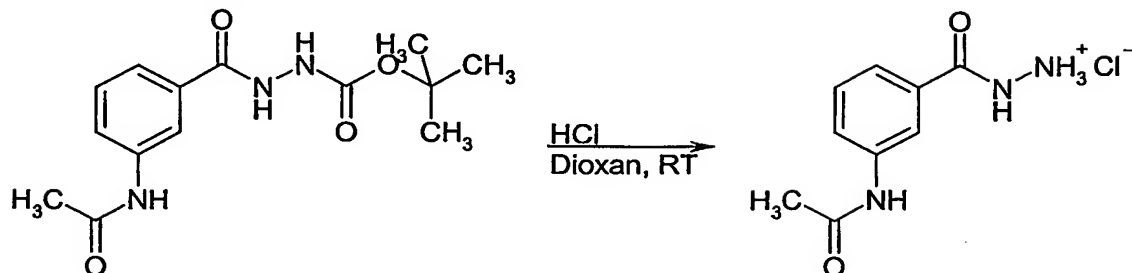
10 hinzugegeben und man lässt 16 Stunden bei Raumtemperatur rühren.

Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird zwischen gleichen Teilen Essigsäureethylester und 1N Salzsäure verteilt. Die organische Phase wird zweimal mit 1 N Salzsäure und zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung ge-

15 waschen, wobei bereits ein Teil des Produktes als Feststoff ausfällt, der abgesaugt, mit Essigsäureethylester gewaschen und im Vakuum getrocknet wird. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, dann filtriert und eingengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, die erhaltene Suspension mit dem gleichen Volumen Diethylether versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach be-

20 endeter Kristallisation wird abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Beide Produktfraktionen werden vereinigt, man erhält 31,47 g (77 % d.Th.) Produkt.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.43 (s, 9H), 2.06 (s, 3H), 7.28-7.58 (m, 2H), 7.69-7.85 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.98-10.27 (m, 2H).

Beispiel 12A**2-[3-(Acetylamino)benzoyl]hydraziniumchlorid**

30,97 g (105,58 mmol) tert-Butyl-2-[3-(acetylamino)benzoyl]hydrazincarboxylat werden in 200 ml Dioxan gelöst (0,53 M Lösung) und mit 200 ml 4 M Salzsäure in Dioxan (800 mmol) versetzt. Man lässt vier Tage bei Raumtemperatur rühren. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 28,80 g (119 % d. Th.) Produkt.

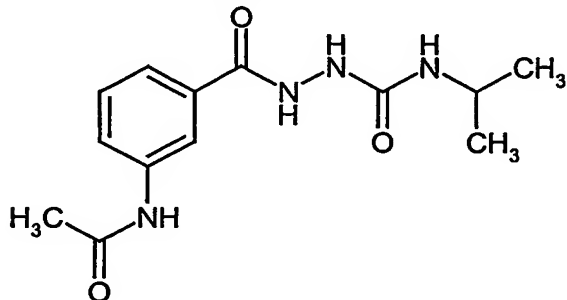
HPLC (Methode 10): $R_t = 1,92$ min

Allgemeine Arbeitsvorschrift 6:**Synthese der Hydrazincarboxamide**

1 Äquivalent des 2-[3-(Acetylamino)benzoyl]hydraziniumchlorids wird in Dichlormethan vorgelegt (0,15 M Lösung) und zusammen mit 2 Äquivalenten Diisopropylethylamin und 1 Äquivalent des entsprechenden Isocyanates 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird daraufhin direkt weiter umgesetzt.

Beispiel 13A

2-[3-(Acetylamino)benzoyl]-N-isopropylhydrazincarboxamid

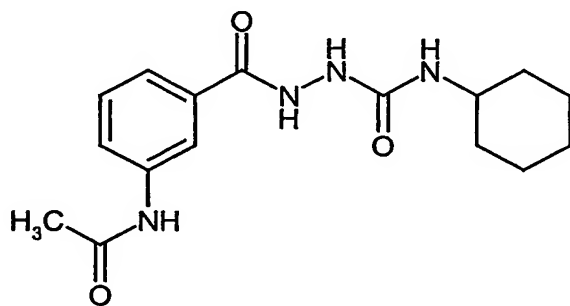


7,00 g (30,48 mmol) 2-[3-(Acetylamino)benzoyl]hydraziniumchlorid werden mit 7,88 g (60,96 mmol) Diisopropylethylamin und 2,59 g (30,48 mmol) Isopropylisocyanat umgesetzt. Das Rohprodukt wird daraufhin direkt weiter umgesetzt.

HPLC (Methode 3): $R_t = 2,95$ min

Beispiel 14A

2-[3-(Acetylamino)benzoyl]-N-cyclohexylhydrazincarboxamid

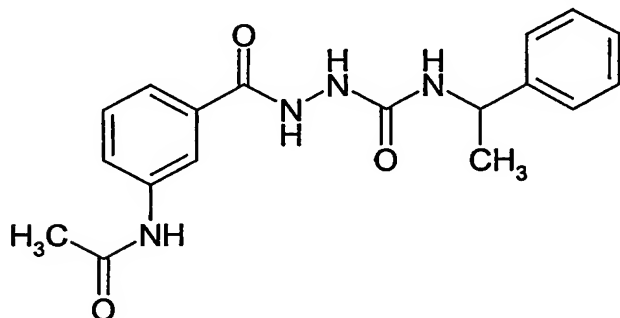


7,00 g (30,48 mmol) 2-[3-(Acetylamino)benzoyl]hydraziniumchlorid werden mit 7,88 g (60,96 mmol) Diisopropylethylamin und 3,82 g (30,48 mmol) Cyclohexylisocyanat umgesetzt. Das Rohprodukt wird daraufhin direkt weiter umgesetzt.

HPLC (Methode 3): $R_t = 3,46$ min

Beispiel 15A

2-[3-(Acetylamino)benzoyl]-N-(1-phenylethyl)hydrazincarboxamid



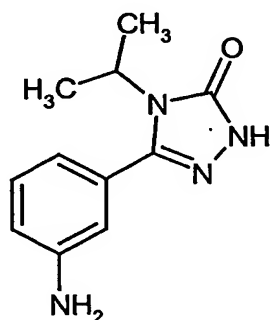
- 5 7,00 g (30,48 mmol) 2-[3-(Acetylamino)benzoyl]hydraziniumchlorid werden mit 7,88 g (60,96 mmol) Diisopropylethylamin und 4,49 g (30,48 mmol) 1-Phenylethylisocyanat umgesetzt. Das Rohprodukt wird daraufhin direkt weiter umgesetzt.
HPLC (Methode 3): $R_t = 3,53$ min

10 **Allgemeine Arbeitsvorschrift 7:**
Synthese der 3-Aminotriazolone

- 15 1 Äquivalent des entsprechenden Hydrazincarboxamids wird in 1 N Natronlauge gelöst (0,16 M Lösung) und mit 6,15 Äquivalenten Natriumhydroxid versetzt. Man lässt 48 Stunden bei 100°C rühren. Die Reaktionslösung wird mit Salzsäure auf pH 7 eingestellt, der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Beispiel 16A

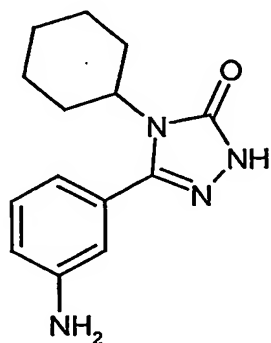
5-(3-Aminophenyl)-4-isopropyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



- 5 Ausgehend von 6,06 g (32,55 mmol) 2-[3-(Acetylamino)benzoyl]-N-isopropyl-hydrazincarboxamid (roh) und 8,00 g (200,02 mmol) Natriumhydroxid in 200 ml 1 N Natronlauge werden 2,81 g (40 % d. Th.) Produkt erhalten.
HPLC (Methode 3): $R_t = 2.76$ min

10 **Beispiel 17A**

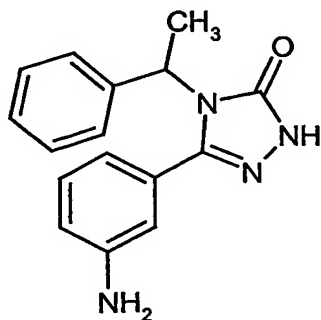
5-(3-Aminophenyl)-4-cyclohexyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



- 15 Ausgehend von 7,43 g (32,55 mmol) 2-[3-(Acetylamino)benzoyl]-N-cyclohexyl-hydrazincarboxamid (roh) und 8,00 g (200,02 mmol) Natriumhydroxid in 200 ml 1 N Natronlauge werden 5,59 g (66 % d. Th.) Produkt erhalten.
HPLC (Methode 3): $R_t = 3,31$ min

Beispiel 18A

5-(3-Aminophenyl)-4-(1-phenylethyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



- 5 Ausgehend von 8,83 g (32,55 mmol) 2-[3-(Acetylamino)benzoyl]-N-(1-phenylethyl)-hydrazincarboxamid (roh) und 8,00 g (200,02 mmol) Natriumhydroxid in 200 ml 1 N Natronlauge werden 4,52 g (50 % d. Th.) Produkt erhalten.
HPLC (Methode 3): $R_t = 3,35$ min

Herstellungsbeispiele

Allgemeine Arbeitsvorschrift 8:

Synthese der Harnstoffe

5

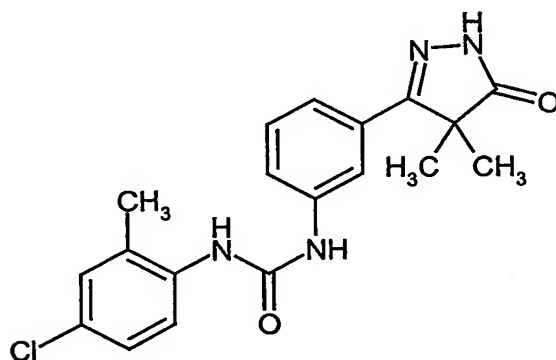
0,24 mmol des entsprechenden Isocyanats werden in 1 ml Essigsäurethylester (gegebenfalls werden noch 0.2 ml THF zugegeben) gelöst und mit 0,2 mmol des jeweiligen Anilins versetzt. Man lässt bei Raumtemperatur über Nacht rühren. Dann wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in DMSO oder DMF aufgenommen und mittels RP-HPLC gereinigt.

10

Beispiel 1

N-(4-Chlor-2-methylphenyl)-N'-[3-(4,4-dimethyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff

15



20

46,2 mg (0,28 mmol) 4-Chlor-2-methylphenylisocyanat werden mit einer Lösung von 40 mg 5-(3-Aminophenyl)-4,4-dimethyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on in 1 ml Essigsäurethylester und 0.2 ml Tetrahydrofuran versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dabei beobachtet man die Bildung eines weißen Niederschlags.

25

Aufarbeitung: Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und der erhaltene Rückstand nach Aufnahme in DMSO mittels RP-HPLC gereinigt. So erhält man 42 mg (58 % d.Th.) Produkt als weißen Feststoff.

Fp.: 226,8°C

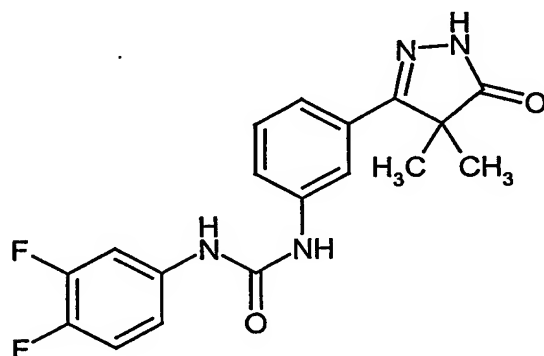
HPLC (Methode 3): $R_t = 4,33$ min

MS (ESIpos): $m/z = 371$ (M+H)⁺

5 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO): $\delta = 1.37$ (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 7.21 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.35-7.46 (m, 3H), 7.88 (d, 1H), 8.02 (s br, 1H), 8.11 (s br, 1H), 9.23 (s br, 1H), 11.54 (s br, 1H)

Beispiel 2

10 N-(3,4-Difluorphenyl)-N'-[3-(4,4-dimethyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-phenyl]harnstoff



15 42,7 mg (0,28 mmol) 3,4-Difluorphenylisocyanat werden mit einer Lösung von 40 mg 5-(3-Aminophenyl)-4,4-dimethyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on in 1 ml Essigsäureethylester und 0,2 ml Tetrahydrofuran versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dabei beobachtet man die Bildung eines weißen Niederschlags.

20 Aufarbeitung: Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und der erhaltene Rückstand nach Aufnahme in DMSO mittels RP-HPLC gereinigt. So erhält man 41,4 mg (59 % d. Th.) Produkt als weißen Feststoff.

Fp.: 226,7°C

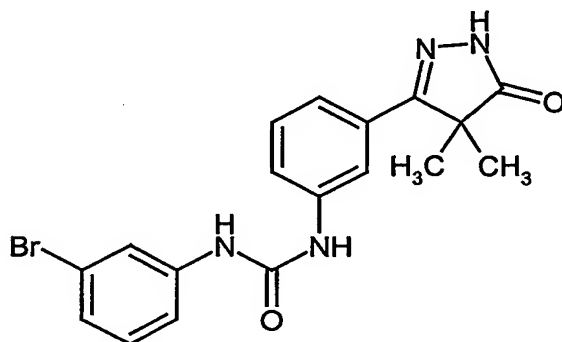
HPLC (Methode 3): $R_t = 4,23$ min

MS (ESIpos): $m/z = 359$ (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): δ = 1.38 (s, 6H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.28-7.46 (m, 4 H), 7.66 (ddd, 1H), 8.06 (s br, 1H), 8.96 (s br, 2H), 11.54 (s br, 1H)

5 Beispiel 3

N-(3-Bromphenyl)-N'-[3-(4,4-dimethyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff



10

54,6 mg (0,28 mmol) 3-Bromphenylisocyanat werden mit einer Lösung von 40 mg 5-(3-Aminophenyl)-4,4-dimethyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on in 1 ml Essigsäureethylester und 0,2 ml Tetrahydrofuran versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dabei beobachtet man die Bildung eines weißen Niederschlags.

15

Aufarbeitung: Die Reaktionsmischung wird eingengt und der erhaltene Rückstand nach Aufnahme in DMSO mittels RP-HPLC gereinigt. So erhält man 65 mg (82 % d.Th.) Produkt als weißen Feststoff.

Fp.: 236,9°C

20

HPLC (Methode 3): R_t = 4,34 min

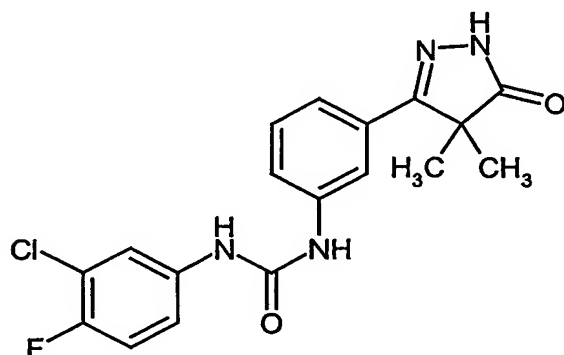
MS (ESIpos): m/z = 401 ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): δ = 1.38 (s, 6H), 7.15 (m, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.32-7.46 (m, 4 H), 7.84 (s br, 1H), 8.06 (s br, 1H), 8.96 (s br, 2H), 11.55 (s, br 1H)

25

Beispiel 4

N-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-N'-[3-(4,4-dimethyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff



47,3 mg (0,28 mmol) 4-Chlor-3-fluorphenylisocyanat werden mit einer Lösung von 40 mg 5-(3-Aminophenyl)-4,4-dimethyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on in 1 ml Essigsäureethylester und 0,2 ml Tetrahydrofuran versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dabei beobachtet man die Bildung eines weißen Niederschlags.

Aufarbeitung: Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und der erhaltene Rückstand nach Aufnahme in DMSO mittels RP-HPLC gereinigt. So erhält man 66,1 mg (90 % d. Th.) Produkt als weißen Feststoff.

Fp.: 257,5°C

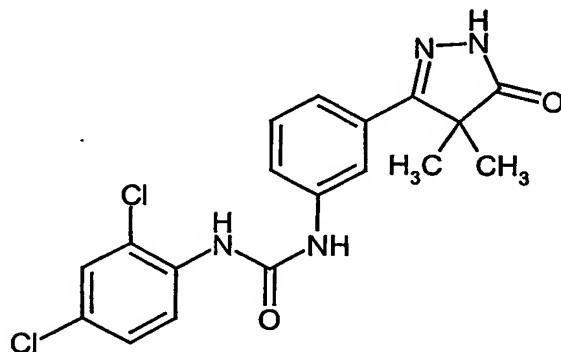
HPLC (Methode 3): $R_t = 4,38$ min

MS (ESIpos): $m/z = 375$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): $\delta = 1.38$ (s, 6H), 7.31-7.47 (m, 5H), 7.79 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.94 (s br, 1H), 8.97 (s br, 1H), 10.99 (s br, 1H)

Beispiel 5

N-(2,4-Dichlorphenyl)-N'-[3-(4,4-dimethyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-3-yl)-phenyl]harnstoff



5

51,8 mg (0,28 mmol) 2,4-Dichlorphenylisocyanat werden mit einer Lösung von 40 mg 5-(3-Aminophenyl)-4,4-dimethyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on in 1 ml Essigsäureethylester und 0,2 ml Tetrahydrofuran versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dabei beobachtet man die Bildung eines weißen Niederschlags.

10

Aufarbeitung: Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und der erhaltene Rückstand nach Aufnahme in DMSO mittels RP-HPLC gereinigt. So erhält man 28,9 mg (38 % d. Th.) Produkt als weißen Feststoff.

Fp.: 242°C

15

HPLC (Methode 3): $R_t = 4,56$ min

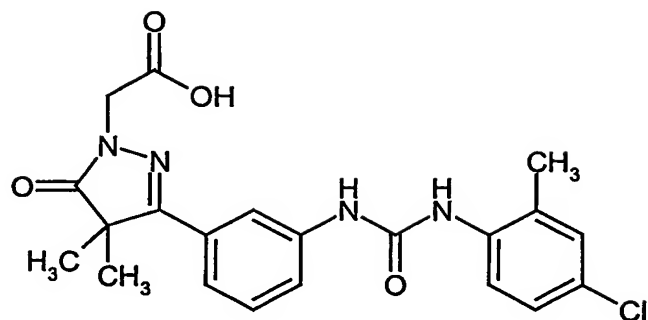
MS (EI): $m/z = 390$ (M)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): $\delta = 1.48$ (s, 6H), 7.22 (dd, 1H), 7.28-7.48 (m, 4H), 8.09 (m, 1H), 8.14 (s br, 1H), 8.27 (d, 1H), 9.32 (s br, 1H), 11.10 (s br, 1H)

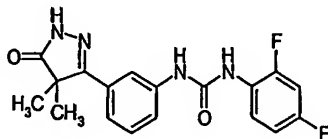
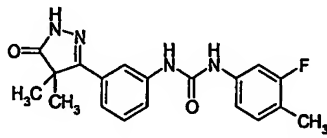
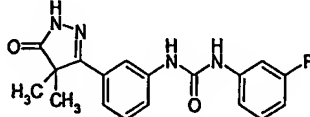
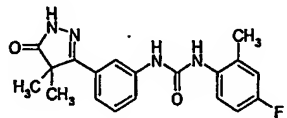
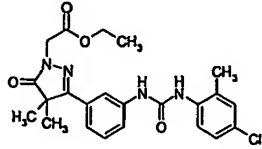
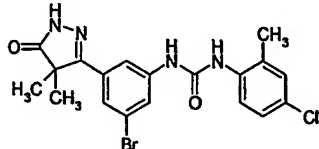
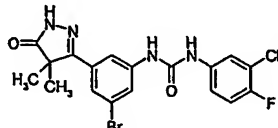
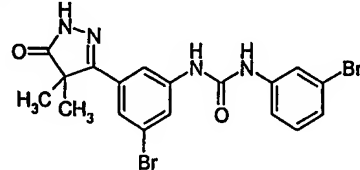
20

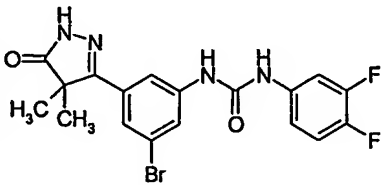
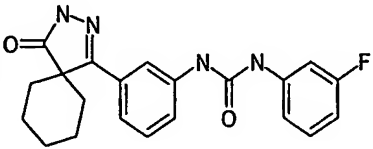
Beispiel 6

{3-[3-({[(4-Chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)phenyl]-4,4-dimethyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl}essigsäure



- 100 mg (0,22 mmol) {3-[3-({[(4-Chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)-phenyl]-4,4-dimethyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl}essigsäureethylester
5 werden in 2 ml Methanol und 1 ml THF gelöst, mit 1,7 ml 1N Natronlauge versetzt und 1 Stunde bei 50°C gerührt. Danach wird mit Wasser versetzt und mit Essigester ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird mit Salzsäure angesäuert und dann 3x mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels wird das Roh-
10 produkt im Vakuum getrocknet und braucht nicht weiter aufgereinigt zu werden. Man erhält 97 mg (quantitativ) Produkt.
HPLC (Methode 3): $R_t = 4,35$ min
MS (ESIpos): $m/z = 429$ ($M+H$)⁺

Beispiel	Struktur	MW	MS (ESI+) m/z	HPLC Rt[min]	HPLC Methode
7		358,35	359	4,19	3
8		354,38	355	4,35	3
9		340,36	341	4,21	3
10		354,38	355	4,2	3
11		456,93	474	4,66	3
12		449,73	449	4,71	3
13		453,70	453	4,69	3
14		480,16	479	4,71	3

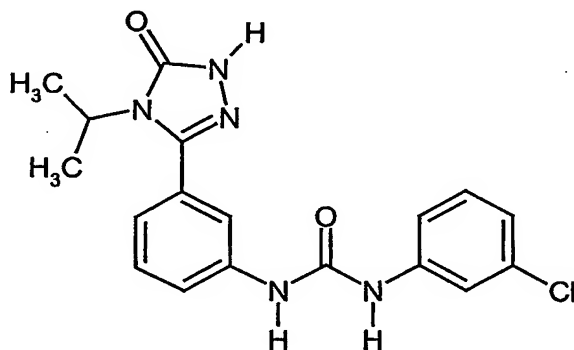
Beispiel	Struktur	MW	MS (ESI+) m/z	HPLC Rt[min]	HPLC Methode
15		437,24	437	4,56	3
16		380,42	381	4,45	3

Allgemeine Arbeitsvorschrift 9:**Harnstoffe**

1 Äquivalent des Anilins wird in THF vorgelegt (0.14 M Lösung) und mit 1
 5 Äquivalent des entsprechenden Isocyanates versetzt. Die Lösung wird 1 Stunde bei
 Raumtemperatur geschüttelt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das
 Produkt mittels präparativer HPLC gereinigt (CromSil C 18, 250x30, Fluss:
 50 ml/min, Laufzeit: 38 min, Detektion bei 210 nm, Gradient: 10% Acetonitril
 (3 min)->90 % Acetonitril (31 min)->90 % Acetonitril (34min)->10 % Acetonitril
 10 (34,01 min)).

Beispiel 17

N-(3-Chlorphenyl)-N'-[3-(4-isopropyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)
 phenyl]harnstoff



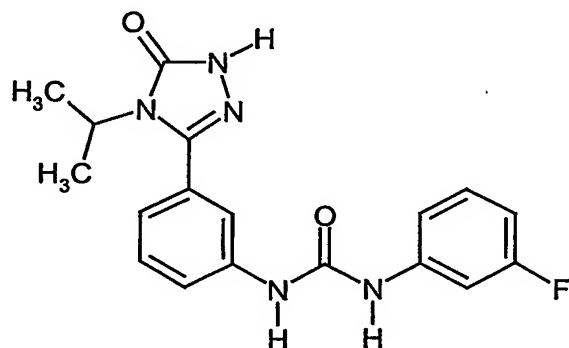
15 Ausgehend von 60,00 mg (0,27 mmol) 5-(3-Aminophenyl)-4-isopropyl-2,4-dihydro-
 3*H*-1,2,4-triazol-3-on werden mit 42,22 mg (0,27 mmol) 3-Chlorphenylisocyanat
 67,60 mg (66 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 3): $R_t = 4,22$ min

20 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO) : $\delta = 11.80$ (s, 1H); 9.00 (d, 2H); 7.70 (s, 2H); 7.57-
 7.36 (m, 2H); 7.32-7.29 (m, 2H); 7.14-7.00 (m, 2H) 4.17-4.10 (m, 1H); 1.41 (d, 6H).

Beispiel 18

N-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-N'-[3-(4-isopropyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]harnstoff



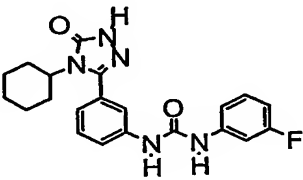
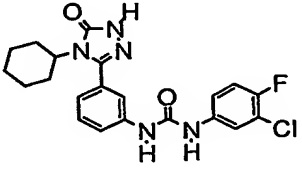
5 Ausgehend von 150,0 mg (0,69 mmol) 5-(3-Aminophenyl)-4-isopropyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on werden mit 94,2 mg (0,69 mmol) 3-Chlor-4-fluorphenylisocyanat 57 mg (33 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 3): $R_t = 4,12$ min

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : $\delta = 11.80$ (s, 1H); 9.31 (d, 2H); 7.86-7.09 (m, 8H);

10 4.17-4.10 (m, 1H); 1.41 (d, 6H).

Beispiel	Struktur	MW	MS (ESI+) m/z	HPLC Rt[min]	HPLC Methode
19		389,82	390	4,25	3
20		433,90	434	4,58	3
21		451,89	452	4,6	3
22		447,92	448	4,64	3
23		417,44	418	4,42	3
24		385,85	386	3,76	5
25		411,89	412	4,58	3

26		395,44	396	4,32	3
27		429,88	430	4,61	3

B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

5

Anti-HCMV- (Anti-Humanes Cytomegalie-Virus) Zytopathogenitätstests

Die Testverbindungen werden als 50 millimolare (mM) Lösungen in Dimethylsulfoxid (DMSO) eingesetzt. Ganciclovir, Foscarnet und Cidofovir dienen als Referenzverbindungen. Nach der Zugabe von jeweils 2 µl der 50, 5, 0,5 und 0,05 mM DMSO-Stammlösungen zu je 98 µl Zellkulturmedium in der Reihe 2 A-H in Doppelbestimmung werden 1:2-Verdünnungen mit je 50 µl Medium bis zur Reihe 11 der 96-Well-Platte durchgeführt. Die Wells in den Reihen 1 und 12 enthalten je 50 µl Medium. In die Wells werden dann je 150 µl einer Suspension von 1×10^4 Zellen (humane Vorhautfibroblasten [NHDF]) pipettiert (Reihe 1 = Zellkontrolle) bzw. in die Reihen 2-12 ein Gemisch von HCMV-infizierten und nichtinfizierten NHDF-Zellen (M.O.I. = 0,001 - 0,002), d.h. 1-2 infizierte Zellen auf 1000 nicht-infizierte Zellen. Die Reihe 12 (ohne Substanz) dient als Viruskontrolle. Die End-Testkonzentrationen liegen bei 250 - 0,0005 µM. Die Platten werden 6 Tage bei 37°C / 5% CO₂ inkubiert, d.h. bis in den Viruskontrollen alle Zellen infiziert sind (100% cytopathogener Effekt [CPE]). Die Wells werden dann durch Zugabe eines Gemisches von Formalin und Giemsa's Farbstoff fixiert und gefärbt (30 Minuten), mit aqua bidest. gewaschen und im Trockenschrank bei 50°C getrocknet. Danach werden die Platten mit einem Overhead-Mikroskop (Plaque multiplier der Firma Technomara) visuell ausgewertet.

20

25

Die folgenden Daten können von den Testplatten ermittelt werden:

30

CC₅₀ (NHDF) = Substanzkonzentration in µM, bei der im Vergleich zur unbehandelten Zellkontrolle keine sichtbaren cytostatischen Effekte auf die Zellen erkennbar sind;

EC_{50} (HCMV) = Substanzkonzentration in μM , die den CPE (cytopathischen Effekt) um 50 % im Vergleich zur unbehandelten Viruskontrolle hemmt;

SI (Selektivitätsindex) = CC_{50} (NHDF) / EC_{50} (HCMV).

- 5 Repräsentative in-vitro-Wirkdaten für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle A wiedergegeben:

Tabelle A

Beispiel Nr.	NHDF CC50 [μM]	HCMV EC50 [μM]	SI HCMV
1	>5	0,5	>10
2	>20	0,5	>40
4	>10	0,4	>25
11	19,2	0,38	51
12	>14	2,1	>7
16	>31	1,9	>16
17	20	0,19	105
22	21	0,5	
25	31	0,3	
27	14	0,29	

10

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von HCMC-Infektionen kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

HCMV Xenograft-Gelfoam[®]-Modell

15

Tiere:

3-4 Wochen alte weibliche immundefiziente Mäuse (16-18 g), Fox Chase SCID oder Fox Chase SCID-NOD oder SCID-beige werden von kommerziellen Züchtern

(Bomholtgaard, Jackson) bezogen. Die Tiere werden unter sterilen Bedingungen (einschließlich Streu und Futter) in Isolatoren gehalten.

Virusanzucht:

5 Humanes Cytomegalievirus (HCMV), Stamm DavisSmith, wird *in vitro* auf humanen embryonalen Vorhautfibroblasten (NHDF-Zellen) angezüchtet. Nach Infektion der NHDF-Zellen mit einer Multiplizität der Infektion (M.O.I) von 0,01 werden die virusinfizierten Zellen 5-7 Tage später geerntet und in Gegenwart von Minimal Essential Medium (MEM), 10 % foetalem Kälberserum (FKS) mit 10 % DMSO bei
10 -40°C aufbewahrt. Nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten erfolgt die Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenter NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot.

Vorbereitung der Schwämme, Transplantation, Behandlung und Auswertung:

15 1x1x1 cm große Kollagenschwämme (Gelfoam®; Fa. Peasel & Lorey, Best.-Nr. 407534; K.T. Chong et al., Abstracts of 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, S. 439) werden zunächst mit Phosphatgepufferter Saline (PBS) benetzt, die eingeschlossenen Luftblasen durch Entgasen entfernt und dann in MEM + 10 % FKS aufbewahrt. 1×10^6 virusinfizierte NHDF-
20 Zellen (Infektion mit HCMV-Davis M.O.I = 0.01) werden 3 Stunden nach Infektion abgelöst und in 20 µl MEM, 10 % FKS auf einen feuchten Schwamm getropft. 12-13 Stunden später werden die infizierten Schwämme mit 25 µl PBS / 0,1% BSA / 1 mM DTT mit 5 ng/µl basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) inkubiert. Zur Transplan-
25 tation werden die immundefizienten Mäuse mit Avertin narkotisiert, das Rückenfell mit Hilfe eines Trockenrasierers entfernt, die Oberhaut 1-2 cm geöffnet, entlastet und die feuchten Schwämme unter die Rückenhaut transplantiert. Die Operationswunde wird mit Gewebekleber verschlossen. 24 Stunden nach der Transplantation werden die Mäuse über einen Zeitraum von 8 Tagen dreimal täglich (7.00 Uhr und 14.00 Uhr und 19.00 Uhr) peroral mit Substanz behandelt. Die Dosis beträgt 7 oder 15 oder 30
30 oder 60 mg/kg Körpergewicht, das Applikationsvolumen 10 ml/kg Körpergewicht. Die Formulierung der Substanzen erfolgt in Form einer 0,5%-igen Tylosesuspension

- 5 mit 2 % DMSO. 9 Tage nach Transplantation und 16 Stunden nach der letzten Substanzapplikation werden die Tiere schmerzlos getötet und der Schwamm entnommen. Die virusinfizierten Zellen werden durch Kollagenaseverdau (330 U / 1,5 ml) aus dem Schwamm freigesetzt und in Gegenwart von MEM, 10 % foetalem Kälberserum, 10 % DMSO bei -140°C aufbewahrt. Die Auswertung erfolgt nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten durch Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenter NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot. Ermittelt wird die Anzahl infektiöser Viruspartikel nach Substanzbehandlung im Vergleich zur placebobehandelten Kontrollgruppe.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

5

Tablette:

Zusammensetzung:

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

10

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

15

Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Pesskraft von 15 kN verwendet.

20

Oral applizierbare Suspension:

Zusammensetzung:

1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

25

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

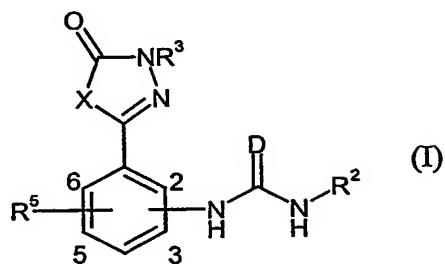
Herstellung:

30

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

Patentansprüche

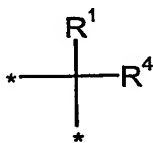
1. Verbindungen der Formel



in welcher

der Rest -NHC(D)NHR^2 über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist,

X für $\text{-N(R}^6\text{)-}$ oder eine Gruppe



steht,

D für Sauerstoff oder Schwefel steht,

R^1 für $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-Aryl}$ oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, Amino, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylamino}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylcarbonylamino}$, Hydroxycarbonyl, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxycarbonyl}$ und $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylamino-carbonyl}$,

und

wobei Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und C₁-C₆-Alkyl,

oder

R¹ und R⁴ bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₆-Cycloalkyl-Ring, wobei der Cycloalkyl-Ring gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

R² für C₃-C₈-Cycloalkyl oder C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und C₁-C₆-Alkyl,

R³ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl und C₁-C₆-Alkoxycarbonyl,

R⁴ für C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₆-C₁₀-Aryl, C₁-C₆-

Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

oder

5

R⁴ für C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und C₁-C₆-Alkyl,

10

R⁵ für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino oder C₁-C₆-Alkyl steht,

15

R⁶ für C₆-C₁₀-Aryl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₆-C₁₀-Aryl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl und C₁-C₆-Alkoxycarbonyl,

20

und

wobei Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₆-C₁₀-Aryl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl und C₁-C₆-Alkoxycarbonyl.

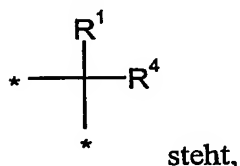
25

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

30

der Rest $-\text{NHC}(\text{D})\text{NHR}^2$ über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist,

X für $-\text{N}(\text{R}^6)-$ oder eine Gruppe



D für Sauerstoff steht,

R^1 für $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, Amino, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylamino}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylcarbonylamino}$, Hydroxycarbonyl, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy-carbonyl}$ und $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylaminocarbonyl}$,

oder

R^1 und R^4 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen $\text{C}_5\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl}$ -Ring, wobei der Cycloalkyl-Ring gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, Amino, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylamino}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylcarbonylamino}$, Hydroxycarbonyl, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy-carbonyl}$ und $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylaminocarbonyl}$,

R^2 für $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-Aryl}$ steht, wobei Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$,

R^3 für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_1 - C_6 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl und C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl,

5

R^4 für C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Phenyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl und C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl,

10

R^5 für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino oder C_1 - C_6 -Alkyl steht,

15

R^6 für C_3 - C_8 -Cycloalkyl oder C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C_6 - C_{10} -Aryl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino, Hydroxycarbonyl und C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl,

20

und

wobei Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_1 - C_6 -Alkyl und C_1 - C_6 -Alkoxy.

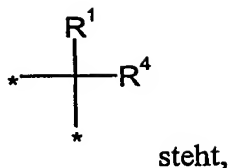
25

3. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

der Rest $-NHC(D)NHR^2$ über die Position 3 an den Aromaten gebunden ist,

30

X für $-N(R^6)-$ oder eine Gruppe



D für Sauerstoff steht,

5 R^1 für C_1 - C_6 -Alkyl steht,

oder

10 R^1 und R^4 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C_5 - C_6 -Cycloalkyl-Ring,

R^2 für C_6 - C_{10} -Aryl steht, wobei Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor oder C_1 - C_6 -Alkyl,

15

R^3 für Wasserstoff steht,

R^4 für C_1 - C_6 -Alkyl steht,

20

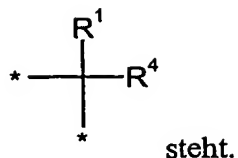
R^5 für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^6 für C_5 - C_7 -Cycloalkyl oder C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten Phenyl.

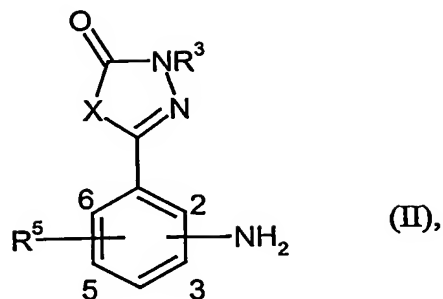
25

4. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei der Rest $-NHC(D)NHR^2$ über die Position 3 an den Aromaten gebunden ist.

5. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei X für eine Gruppe



6. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei X für -N(R⁶)- steht.
- 5 7. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei D für Sauerstoff steht.
8. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei R¹ für Methyl steht.
- 10 9. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei R² für Phenyl steht, wobei Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor oder Methyl.
- 15 10. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei R³ für Wasserstoff steht.
11. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei R⁴ für Methyl steht.
12. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei R⁵ für Wasserstoff steht.
- 20 13. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei R⁶ für Isopropyl, Cyclohexyl oder 1-Phenylethyl steht.
14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass
- 25 Verbindungen der Formel (II)

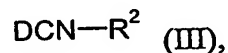


in welcher

NH₂ über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist,
und

X, R³ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel (III)



in welcher R² und D die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden.

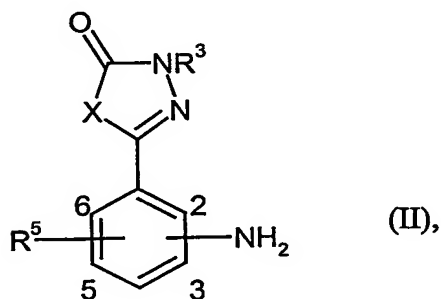
15. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von viralen Erkrankungen.
16. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, pharmazeutisch unbedenklichen Träger oder Exzipienten.
17. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von viralen Erkrankungen.

18. Arzneimittel nach Anspruch 16 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von viralen Erkrankungen.

5 19. Verfahren zur Bekämpfung von viralen Erkrankungen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antiviral wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3.

20. Verbindungen der Formel (II)

10



in welcher

NH₂ über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist,
und

15

X, R³ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

5-Ring Heterozyklen

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Erfindung betrifft 5-Ring Heterozyklen und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegalieviren.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.